

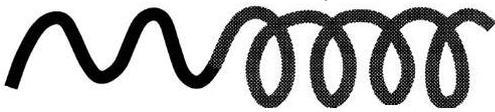
裏書禁止

学籍番号					氏名	評価
					解答例	

[1] 次の言葉、事項を簡潔に説明しなさい。(5点×7) (基礎・アドバンス)

- 1) アムビゾーム 教科書(p.223)、添付文書 参照
真菌症に対するアムホテリシン B のリポソーム製剤。アムホテリシン B は真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールに高い親和性を有し、これと結合することにより真菌を死滅させる。一方、動物細胞膜のコレステロールに対しても低いながら親和性を有している。アムホテリシン B は、リポソーム中のコレステロールとの親和性によってリポソームに保持され、真菌に対する膜障害作用を維持しつつ、動物細胞に対する膜障害活性が低減されている。
- 2) プロポフォール注(ディプリバン注) 教科書(p.223)、添付文書参照。
全身麻酔・鎮静用のプロポフォール注射剤である。プロポフォールを溶解した大豆油をレシチンで乳化したリピッドマイクロスフェア製剤である。患者のカロリー補給のために用いられていた脂肪乳剤を薬物送達に利用した製剤である。
- 3) リズモン TG 点眼液 教科書 p.211、添付文書 p.137-139 参照
- 4) 膜透過係数 教科書 p.200 参照
- 5) Binding Site Barrier 仮説 アドバンス A5-17 参照
水溶性の薬物とゼラチンの水溶液を、水にとけない PLGA を溶かしたジクロロメタンに投入して分散させて W/O エマルジョンを作る。これを、分散剤 PVA 水溶液に投入して W/O/W 多相エマルジョンを作る。これを温めて揮発性のジクロロメタンを蒸発させていくと、PLGA が析出して固体の粒子となる。最後に、連続相の水分と、薬物を溶解している粒子内水相の水分を凍結乾燥で除去する。
- 6) 陽子線治療 アドバンス A10-2 参照
陽子線を体内に照射した場合、放射線量は陽子の初速度に応じた深度でピーク(ブラックピーク)を示し、周辺にエネルギーを与えて急速に消滅する。このエネルギーによりピーク位置の細胞は殺傷される。初速度の異なる陽子線を混合して照射することにより、腫瘍組織を選択的に障害させる癌治療を陽子線治療という。
- 7) バラシクロビル 教科書(p.217, p.221) 、添付文書 参照
アシクロビルをバリンで修飾したプロドラッグ。経口投与後の吸収率はアシクロビルより高く、吸収後速やかにアシクロビルに変換される。アシクロビルもプロドラッグであり、ウイルス感染細胞内のウイルス性チミジンキナーゼによって選択的にリン酸化が開始されて抗ウイルス活性を示す。そのため、ウイルス非感染細胞に対する障害性が低い。

[2] 図に示す高分子化合物について次の問いに答えなさい。(15点)

- 1) この高分子を水中に入れるとどのようなようになるか説明しなさい。 ポリエチレングリコール ポリ α, β アスパラギン酸
この高分子化合物は、親水性の PEG のブロックと、疎水性のアスパラギン酸のブロックからなるブロック共重合体であり、水中では自己組織化して、疎水部をコア、親水部をシェルとするミセルを形成する。

- 2) この高分子を薬物の運搬体として用いる場合、どのような分子・粒子の構造設計にすればよいか、説明しなさい。
水溶性薬物は、親水性の PEG 部には侵入するが、疎水性のコア部には分配しにくい。PEG 部に侵入した水溶性制癌剤は、そこで保持されにくく、容易に溶出してしまふ。従って、水溶性薬物をミセルに保持させるには、アミド結合やエステル結合によって、カルボキシル基を有するアスパラギン酸に共有結合させる必要がある。疎水性薬物は疎水性のコア部分に分配し、共有結合させなくても安定に保持される。
- 3) 抗体を利用した薬物送達を行う場合、どのような分子・粒子の構造設計にすればよいか、説明しなさい。
形成したミセルに制癌剤を保持させて、これを有効に送達するには粒子表面に抗体を結合させる必要がある。抗体を PEG のフリーの末端に結合させることにより、ミセル形成後には粒子表面に抗体を露出させることができる

[3] 微粒子性薬物運搬体を血中に注入したとき、粒子径と投与部位によって体内動態はどのように変わるか、またそれはなぜかについて簡潔に説明しなさい。(18点) (基礎)

血中の2-3 nm以下の粒子は、投与部位にかかわらず糸球体ろ過を受けて尿中に排泄される。

正常組織の血管壁は、10 nm以下の粒子は透過可能であり、その結果、粒子はほぼ全身の組織に分布することになる。正常血管壁は約50 nmの小孔を少数ながら有しており、10-50 nmの粒子は遅いながらも正常血管組織を透過する。正常組織に侵入したこれらの粒子は、物性によってはリンパ系経路で組織から排泄される可能性がある。

癌や炎症組織では血管壁は100 nm (200 nm程度の場合もある)以下の粒子は透過可能である。特に、癌組織では血管壁は基底膜を欠いており、それだけこれらの粒子の透過性は高い。従って、50-100 nmの粒子は、正常組織には浸透せず、血中滞留性が高い場合には腫瘍組織に選択的に浸透していく。この腫瘍組織浸透性は温熱効果により高められることが知られている。また、腫瘍組織ではリンパ系は発達していないため、腫瘍組織に浸透した粒子はそこにとどまる傾向が強い。これらが、いわゆるEPR効果の主要部分である。

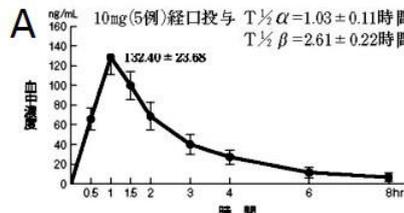
300 nm-3 μmの粒子は、細網内皮系による捕捉を受けやすく、特に肝臓に蓄積する。

毛細血管は約5 μmであることから、2-3 μm以上の粒子は、静脈に注入した場合は肺を塞栓し、動脈に注入した場合は塞栓を起こすことになる。このような粗粒子に薬物を保持させる、薬物水溶液に粗粒子を懸濁させるなどして腫瘍動脈に注入する治療法が化学塞栓療法である。腫瘍血管にはAVシャントが発達していることが多いため、実際には数十 μm~300 μm、水和ゲル化するジェルパートでは1~2 mmのような大きな粒子が用いられることが多い。

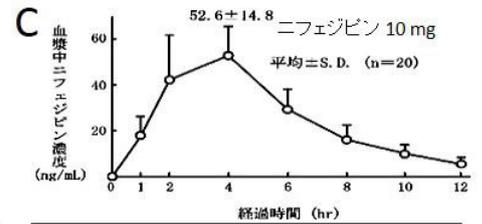
[4] これまでに開発されてきた四種類のニフェジピンの経口製剤の薬物血中動態を図に示す。これらの動態につながる各製剤の特性を説明しなさい。(32点) (アドバンス)

1) 製剤 A :

ニフェジピンは難水溶性薬物であるため、開発当初は油性溶媒(ハッカ油、PEG400、濃グリセリン)に溶かして軟カプセル(ゼラチン)に充填した製剤として上梓された。これが製剤 A であり、Tmax が1時間である速吸収性を示し、1日3回投与製剤である。



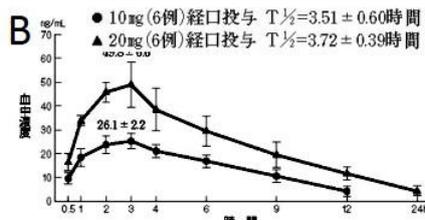
(添加剤) 濃グリセリン, サッカリンナトリウム水和物, ハッカ油, マクロゴール400, ゼラチン, グリセリン, 酸化チタン, 黄色5号



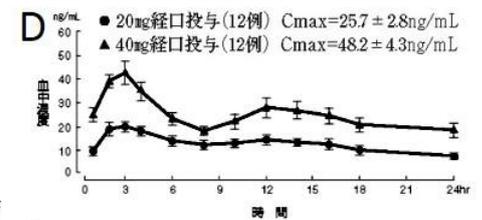
(添加剤) 結晶セルロース, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, 合成ケイ酸アルミニウム, その他1成分(腸溶性高分子)

2) 製剤 B :

製剤 B はコンプライアンス改善のため1日2回製剤が開発された。Tmax が3時間に延び、Tmax 後も吸収は徐々に続いている(見かけの半減期がAより大きくなっているため)。添付文書から見ると、ヒプロメロースの侵食性マトリックスの錠剤(ステアリン酸マグネシウムが添加されているから)になっている。



(添加剤) 結晶セルロース, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ポリソルベート80, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール4000, 酸化チタン, 三酸化鉄



(添加剤) ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, 三酸化鉄, アミノアルキルメタクリレートコポリマー-RS, ヒプロメロース, マクロゴール4000, 酸化チタン

3) 製剤 C :

製剤 C は Tmax=4 時間まで徐々に吸収された後、急速に血中濃度が減少している。この製剤は、腸溶性高分子中にニフェジピンを分散させた固体分散体を乳糖に吹きつけた細粒である。個々の粒子が胃から腸に排出されると溶解・吸収され、個々の粒子の排出時間に幅があることによって徐放性を示しているが、4 時間までにはほとんどの粒子の排出・溶解が終了するため、1日2回投与製剤となる。

4) 製剤 D :

製剤 D は1日1回製剤として開発された。D の血中濃度プロファイルは、二種類の徐放性部分からなっていることを示唆している。インタビューフォームによれば、本剤は、ニフェジピンを一定速度で放出する侵食性マトリックスを用い、外殻部と内核部の2つの徐放性部分から成る有核二層錠である。錠剤であることは、ステアリン酸マグネシウムが用いられていることから分かる。また、マトリックス基剤としては、HPC、Eudragit RS、ヒプロメロースが用いられている。ニフェジピンは、消化管上部では外殻部から緩徐に放出され、消化管下部では遅延放出(Eudragit RS の物性に由来する)・徐放性放出特性を有する内核部から放出されることにより、二峰性の長時間放出が実現されている。

このように、ニフェジピンが難水溶性であるため、侵食性マトリックスの固体分散体を用いて溶解性改善を行いながら、徐放性の製剤とするために改善がなされてきた。